

Wie een Wernicke-syndroom diagnosticeert, is altijd te laat

Klaas Arts*

Dokters en andere hulpverleners die de beschrijving van een Wernicke-syndroom in de gangbare leerboeken bestuderen, krijgen gemakkelijk de indruk dat de typische combinatie van loopstoornissen, oogbewegingsstoornissen en psychische stoornissen bij ondervoede alcoholisten niet te missen is. Dat wekt de verwachting dat ze deze ziekte direct zullen diagnosticeren wanneer ze haar tegenkomen. De werkelijkheid is anders. Modern onderzoek toont aan dat een Wernicke-syndroom in meer dan 80% van de gevallen zeer atypisch verloopt en dat de diagnose daarom vaker gemist dan correct gesteld wordt. Dat vraagt om een totaal nieuwe benadering van deze gevarelijke maar gemakkelijk te behandelen ziekte.

Inleiding

Een Wernicke-syndroom is een acuut neuropsychiatrisch ziektebeeld dat ontstaat als gevolg van een ernstig gebrek aan thiamine (vitamine B₁). In Nederland treedt het bijna alleen nog op bij alcoholisten. Volgens de leerboeken is het te herkennen aan de klassieke trias: loopstoornissen, oogbewegingsstoornissen en psychische stoornissen. In werkelijkheid treedt dit klassieke beeld echter in slechts 10-20% van de gevallen op. Meestal presenteert een Wernicke-syndroom zich als een atypische stoornis, met onduidelijke psychische veranderingen die gemakkelijk worden verward met alcoholonttrekkingsverschijnselen of metabole ontregeling door een te laag natrium (Sechi & Serra, 2007; Thomson & Marshall, 2006). De diagnose wordt daarom vaker gemist dan gesteld. Dat is treurig, want wanneer de behandeling niet heel snel begint, is genezing uitgesloten. In de praktijk sterft ongeveer

* Drs. N.J.M. Arts is als gedragsneuroloog verbonden aan de Winkler Kliniek Wolfheze, onderdeel van ggz-instelling De Gelderse Roos te Wolfheze. E-mail: k.arts@degelderseroos.nl.

15% van de patiënten, geneest 15% en herstelt 70% onvolledig, waarbij een syndroom van Korsakow of een ataxie als reststoornis overblijven (Victor, Adams & Collins, 1989; Arts, 2009).

Omdat een Wernicke-syndroom enerzijds ernstige gevolgen heeft maar anderzijds heel goed en gemakkelijk te behandelen is, moet het accent van de medische zorg radicaal verschuiven. Het stellen van een definitieve diagnose heeft geen prioriteit. Alle aandacht moet uitgaan naar preventie of naar een snelle thiaminesuppletie wanneer er ook maar het geringste vermoeden op thiaminegebrek bestaat.

Geschiedenis

De klinische gevolgen van ernstig thiaminegebrek zijn waarschijnlijk voor het eerst in 1875 beschreven door de Franse oogarts Charles Gayet. Helaas voor Gayet werd dat te laat opgemerkt en streek de Duitse neuropsychiater Karl Wernicke met de eer, dankzij een uitvoerige beschrijving van het ziektebeeld in zijn driedelige *Lehrbuch der Gehirnkrankheiten* (1881-1883). Hij noemde het beeld ‘polioencephalitis superior haemorrhagica’, vanwege de macroscopisch zichtbare bloedinkjes en ontstekingsverschijnselen. Wernicke beschreef drie patiënten: twee mannen met chronisch alcoholmisbruik en een jonge vrouw met onophoudelijk braken na een pylorusstenose, die ontstond na het drinken van zwavelzuur. Bij alledrie werd een combinatie gezien van oogbewegingsstoornissen (nystagmus en/of oogspierparesen), mentale veranderingen (bewustzijnsveranderingen en cognitieve stoornissen) en loopstoornissen (ataxie bij staan en lopen). Alledrie overleden zij binnen twee weken na het begin van deze neurologische verschijnselfen (Pearce, 2007).

Ook de Russische psychiater Sergei Korsakov beschreef het naar hem genoemde syndroom niet als eerste. Toen zijn reeks van zes artikelen over de combinatie van ernstige geheugenstoornissen, confabulaties, planningsproblemen, apathie en een gebrekkig ziekte-inzicht bij patiënten met een ‘multipele neuritis’ in de periode 1887-1891 verscheen, hadden al ten minste zeven andere artsen het beeld beschreven. Maar door Korsakovs vooraanstaande positie in de Europese psychiatrie van zijn tijd en doordat hij het syndroom preciezer dan wie ook had beschreven, stelde de Duitse psychiater Friedrich Jolly in 1897 voor om de door Korsakov gekozen misleidende term ‘cerebropathia psychica toxemica’ te vervangen door ‘syndroom van Korsakov’ (Arts, 2006).

Vitaminen

Doordat een derde van de door hen beschreven patiënten geen alcoholprobleem had, was het voor Wernicke en Korsakov direct duidelijk

dat alcohol nooit de doorslaggevende factor kon zijn bij het ontstaan van de door hen beschreven en later naar hen genoemde ziektebeelden. Maar wat was dan het onderliggende probleem? Wernicke vermoedde dat er sprake was van een onderliggend infectieus proces, terwijl Korsakov dacht dat een intoxicatie de werkelijke oorzaak was. Bewijzen voor deze hypothesen hebben ze echter nooit gevonden.

Vele auteurs zagen rond het begin van de twintigste eeuw de verwantschap tussen deze beelden, maar het was de Duitse neuropsychiater Karl Bonhoeffer die in 1901 voor het eerst helder formuleerde hoe de relatie precies lag: een Wernicke-syndroom is een acuut en levensbedreigend ziektebeeld waarvan men kan herstellen; in de meeste gevallen blijft dan echter een syndroom van Korsakov als reststoornis over (Arts, 2006). Het syndroom van Korsakov is dus geen ziekte in eigenlijke zin maar eerder een vorm van psychische of cognitieve invaliditeit.

Ook nadat de relatie tussen deze beelden duidelijk was geworden, bleef men nog lang in het duister tasten over de oorzaak. De oplossing van het raadsel werd pas mogelijk na de ontdekking van het bestaan van vitamineen in 1906. Thiamine was in 1936 na vitamine A de tweede vitamine waarvan de structuur werd opgehelderd, vandaar de benaming ‘vitamine B,’ later gewijzigd in ‘vitamine B₁’.

Uiteindelijk vielen in 1940 alle stukjes van de puzzel op hun plaats en werd duidelijk dat het Wernicke-syndroom een ziektebeeld is dat ontstaat als gevolg van een ernstig gebrek aan thiamine, en dat het syndroom van Korsakov daarvan de reststoornis is, die overblijft wanneer het thiaminegebrek niet snel wordt gecorrigeerd (Victor, Adams & Collins, 1989).

Thiamine en het brein

Waarom leidt een gebrek aan thiamine tot ernstige neuropsychiatrische stoornissen? Het antwoord op deze vraag is steeds beter te geven, vooral dankzij de stormachtige ontwikkeling van de biochemie in de afgelopen decennia. Thiaminepyrofosfaat is een co-enzym bij allerlei vitale processen die een rol spelen bij de energiehuishouding (Singleton & Martin, 2001). Het is aanwezig in talloze voedingsmiddelen, zoals varkensvlees, volkorenbrood, bonen, pinda's en aardappelen. Een tekort ontstaat daarom pas bij ernstige stoornissen van de voedselopname vanuit het spijsverteringskanaal of wanneer men (bijna) niet meer eet. Treedt er een ernstig tekort aan thiamine op, dan leidt dit tot een energiegebrek in zenuwcellen, waardoor het metabolisme anders gaat verlopen en er verzuring optreedt. Vervolgens komen er steeds grotere hoeveelheden van de neurotransmitter glutamaat vrij en

dat leidt dan tot een te grote instroom van calciumionen in de zenuwcellen, waardoor deze zenuwcellen ernstig beschadigd raken en afsterven. Aanvankelijk is dit proces omkeerbaar en is herstel nog mogelijk, maar binnen enkele dagen is de beschadiging van de zenuwcellen definitief. In opengesneden hersenen is deze schade ook met het blote oog zichtbaar, als puntbloedinkjes en ontstekingsverschijnselen (Sechi & Serra, 2007; Thomson & Marshall, 2006).

Om nog onbegrepen redenen treedt de schade vooral op in een aantal structuren die centraal in het brein liggen: de grijze stof rond de derde en vierde ventrikel, de thalamus en de corpora mamillaria (borstvormige lichaampjes). Waarschijnlijk is vooral de onherstelbare schade in de thalamus verantwoordelijk voor de geheugenstoornissen en de stoornissen van planning en organisatie die zo kenmerkend zijn voor het syndroom van Korsakov.

Daarnaast blijkt de vermis van het cerebellum (het centraal gelegen deel van de kleine hersenen) erg kwetsbaar. Veel patiënten houden aan een Wernicke-syndroom een meer of minder ernstige cerebellaire degeneratie over (Mulholland, 2006). Deze reststoornis uit zich klinisch als coördinatiestoornissen bij het lopen (ataxie). Daardoor lopen de meeste Korsakovpatiënten en vele alcoholisten wat wijdbeens. Bij ernstiger vormen van cerebellaire degeneratie zwanken de patiënten als een dronkenman en een minderheid is voor de rest van het leven aangewezen op een rollator of rolstoel.

Ook de perifere zenuwen raken vaak beschadigd, maar daarbij is nog steeds onduidelijk wat de precieze rol van het thiaminegebrek is, want ook zonder thiaminegebrek kunnen alcoholisten een polyneuropathie ontwikkelen (Zambelis e.a., 2005). Als gevolg van een ‘alcoholische’ polyneuropathie treedt eveneens een ataxie op, maar hier ontstaan de loopstoornissen als gevolg van onvoldoende informatie uit de spieren (sensore ataxie) en niet als gevolg van coöordinatiestoornissen (cerebellaire ataxie). Bij veel Korsakovpatiënten worden mengvormen van deze twee ataxieën gezien.

Waarom bij alcoholisten?

Van de patiënten die door Wernicke en Korsakov zijn beschreven, had twee derde een alcoholprobleem. Bij de rest was het thiaminegebrek een gevolg van een stoornis in de thiamineresorptie door een aandoening van het spijsverteringskanaal. In moderne geïndustrialiseerde samenlevingen, met een optimale gezondheidszorg en de mogelijkheid om voedingsstoffen per infuus toe te dienen, is deze laatste vorm echter zeldzaam geworden en zijn bijna alle Wernicke- en Korsakov-patiënten langdurig aan de alcohol verslaafd geweest (Arts, 2004).

Chronisch alcoholmisbruik kan tot thiaminedeficiëntie leiden via al-lerlei directe en indirecte mechanismen (Martin & Singleton, 2003). Ten eerste zijn alcoholhoudende dranken zo calorierijk, dat alcoholisten die alle belangstelling voor zelfverzorging en een gezonde voeding hebben verloren, hiermee in hun dagelijkse caloriebehoefte kunnen voorzien. Dat leidt er soms toe dat zij stoppen met eten. Maar ook alcoholisten die niet stoppen met eten, krijgen vaak onvoldoende vitamines binnen. In verschillende studies is vastgesteld dat 30-80% van alle alcoholisten lijdt aan een thiaminedeficiëntie (Cook e.a., 1998). Bij 60-80% bestaat bovenbenedien een foliumzuurdeficiëntie, bij 50% een gebrek aan pyridoxine (B6) en bij 17% een gebrek aan riboflavine (B2). Nicotinezuurdeficiënties zijn relatief zeldzaam. Thiaminedeficiënties bij alcoholisten zijn vooral zo belangrijk omdat ze eerder dan de andere deficiënties tot grote gezondheidsproblemen leiden.

Alcohol verstoort daarnaast de opname van thiamine in de darmen. Het gaat hier om het ontregelen of beschadigen van een actief transportmechanisme, want thiamine is een wateroplosbare vitamine die op de een of andere wijze de vettige celmembraan moet passeren. Een derde reden waarom alcoholmisbruik tot thiaminegebrek leidt, is dat een door alcohol beschadigde lever minder thiamine kan opslaan. Ook de utilisatie van thiamine wordt door alcohol verstoord, terwijl voor het omzetten van alcohol in energie juist extra thiamine nodig is. Verder gaat er veel thiamine verloren bij braken en diarree, die beide veel voorkomen bij alcoholisten. Ten slotte zijn er aanwijzingen dat erfelijk bepaalde verschillen in de activiteit van enzymen, in thiamine-opname door de cel of in de gevoeligheid voor celdood door oxidatieve stress een rol spelen bij het ontwikkelen van een ernstige thiaminedeficiëntie. De kans op thiamineresorptiestoornissen is verder vergroot bij talrijke ziekten en aandoeningen (Martin & Singleton, 2003).

Epidemiologie: verwarringende cijfers

Wanneer we bedenken op hoeveel manieren alcohol het thiaminemetabolisme kan verstoren, is het een klein wonder dat slechts weinig chronische alcoholisten een Wernicke-syndroom of een syndroom van Korsakov ontwikkelen. Volgens alle beschikbare bronnen ontwikkelt circa 3% van de chronische alcoholisten uiteindelijk een syndroom van Korsakov. Bij de helft daarvan zijn in de voorgeschiedenis geen aanwijzingen voor een doorgemaakt Wernicke-syndroom te vinden. Het is onduidelijk hoe dit te interpreteren is. Heeft het syndroom van Korsakov zich sluipend ontwikkeld en heeft een klinisch manifest Wernicke-syndroom nooit plaatsgevonden? Of is deze domweg niet herkend (Arts, 2004, 2008)?

Duidelijk is in ieder geval dat ernstig thiaminegebrek veel vaker voorkomt dan te verwachten is op basis van het aantal klinische diagnosen van een Wernicke-syndroom of een syndroom van Korsakov. Dat blijkt allereerst uit grote series obducties bij de algemene bevolking. In 11 gepubliceerde studies met in totaal 39.712 obducties worden bij 0,4-2,8% van alle onderzochte breinen neuropathologische afwijkingen gevonden die kenmerkend zijn voor een doorgemaakt Wernicke-syndroom; in Europa bij gemiddeld 1% en in de Verenigde Staten en Australië bij gemiddeld 2% (Cook e.a., 1998).

Wanneer men alleen kijkt naar de hersenen van chronische alcoholisten, worden bij een opmerkelijk groot aantal daarvan afwijkingen gevonden. Torvik en medewerkers vonden in de hersenen van 561 alcoholisten - uit een serie van 8.735 opeenvolgende obducties - 70 gevallen (12,5%) met pathologisch-anatomische afwijkingen die passen bij een doorgemaakt Wernicke-syndroom. Daarnaast vonden zij bij 26,8% van de onderzochte 561 hersenen cerebellaire atrofie, passend bij een doorgemaakte cerebellaire degeneratie als gevolg van thiaminegebrek. Rekening houdend met de overlap tussen beide groepen, luidt de eindconclusie van deze studie dat bij 35% van de overleden alcoholisten cerebrale afwijkingen werden gevonden die passen bij een doorgemaakt ernstig thiaminegebrek (Torvik, 1982).

Gevolgen van mild thiaminegebrek

Deze cijfers roepen vele vragen op. Waarom leidt ernstig thiaminegebrek slechts bij een klein deel van de alcoholisten tot klinische diagnoses? Gaan de cerebrale afwijkingen in slechts een minderheid van de gevallen gepaard met klinische verschijnselen? Of worden chronische alcoholisten zo weinig onderzocht dat de reëel bestaande cognitieve stoornissen en de reëel bestaande ataxieën slechts bij een minderheid worden vastgesteld? Of leidt ernstig thiaminegebrek mogelijk in slechts een minderheid van de gevallen tot ernstige stoornissen en in een meerderheid van de gevallen tot lichte stoornissen?

Met deze laatste mogelijkheid wordt onvoldoende rekening gehouden. In de literatuur worden de milde cognitieve stoornissen bij alcoholisten bijna vanzelfsprekend toegeschreven aan het directe neurotoxische effect van alcohol. Maar eigenlijk zijn we hier helemaal niet zo zeker van. Waarom zou thiaminegebrek hier geen rol kunnen spelen? Er is nooit onderzoek naar gedaan, maar wanneer ernstig thiaminegebrek kan leiden tot ernstige cognitieve stoornissen, waarom zou een mild of matig gebrek aan thiamine - dat overigens ernstig genoeg is om bij

35% van de alcoholisten duidelijke neuropathologische afwijkingen te veroorzaken - dan niet kunnen leiden tot lichte cognitieve stoornissen?

Dat de milde cognitieve stoornissen van alcoholisten vrij goed verbeteren wanneer ze een aantal maanden niet drinken, is geen overtuigend argument voor een causaal verband met de neurotoxische effecten van alcohol. Tijdens een abstinentieperiode verandert immers niet alleen de inname van alcohol. De inname, resorptie en utilisatie van thiamine nemen in dezelfde periode bijna noodzakelijk toe. Want abstinente alcoholisten moeten weer gaan eten om calorieën binnen te krijgen, nu ze die niet meer uit de alcoholhoudende dranken halen, en zelfs in junkfood zit thiamine. Tijdens de abstinentieperiode valt bovendien het verstorende effect van alcohol op de resorptie en utilisatie van thiamine weg. Daarnaast vindt alcoholabstinentie vaak plaats in een behandelcontext, en dan is er automatisch ook aandacht voor een volwaardige voeding en vitaminesuppletie.

Kortom, het partiële herstel van de cognitieve stoornissen tijdens een abstinentieperiode kan niet automatisch verklaard worden door het wegvalen van de neurotoxische effecten van alcohol. Het kan in principe net zo goed verklaard worden door de daar noodzakelijk mee gepaard gaande correctie van het thiaminegebrek. En dat moet er op zijn minst toe leiden dat we ernstig rekening gaan houden met de mogelijkheid dat thiaminegebrek een rol speelt bij het optreden van milde of matige cognitieve stoornissen bij vele alcoholisten.

Klinisch beloop: meestal atypisch

Er zijn nog meer redenen waarom de effecten van thiaminegebrek zich gemakkelijk aan onze waarneming onttrekken. Wanneer alle Wernicke-patiënten zich netjes op de eerste hulp zouden presenteren met acuut opgetreden oogbewegingsstoornissen, loopstoornissen en suffheid, onder vermelding van hun langdurige alcoholcarrière, zou de diagnose niet zo moeilijk zijn en konden alle patiënten snel en effectief geholpen worden. In de praktijk blijken de diagnostische problemen echter zeer groot en wordt een aanzienlijk deel van de patiënten veel te laat behandeld. Hoe is dit te verklaren?

Het eerste probleem is dat een Wernicke-syndroom slechts zelden verloopt zoals beschreven door Karl Wernicke. In een reeks studies in de jaren tachtig van de vorige eeuw bleek dat de klinische diagnose Wernicke-syndroom eigenlijk nauwelijks te stellen is, omdat het beeld zich slechts in een kleine minderheid van de gevallen op klassieke wijze, met de bekende trias, presenteert (Victor, Adams & Collins, 1989; Thomson & Marshall, 2006; Torvik, 1982; Harper, 1986). Meest-

al is er sprake van een atypische en aspecifieke presentatie, met bijvoorbeeld alleen verwardheid. Harper liet zien dat bij 80% van de patiënten met pathologisch-anatomische aanwijzingen voor een doorgemaakte Wernicke-syndroom de diagnose tijdens hun leven niet gesteld is. Dat was ook geen wonder, want bij slechts 16% van de patiënten was tijdens het leven een klassieke Wernicke-trias opgetreden. Bij 19% was nooit enige klinische aanwijzing voor een Wernicke-syndroom gevonden en bij 75% was de presentatie aspecifiek (Harper, 1986). Kortom, een Wernicke-syndroom is een diagnose die bijna altijd gemist wordt.

Een ander probleem is dat veel patiënten die een Wernicke oplopen, volledig geïsoleerd leven. Hun langdurige alcoholcarrière heeft ertoe geleid dat alle banden met werkgevers, familie en vrienden zijn doorgesneden. Wanneer ze een Wernicke ontwikkelen, kunnen ze daarmee dagenlang in hun woning liggen of rondhangen, zonder dat iemand iets merkt.

Hieruit wordt duidelijk dat het stellen van een definitieve diagnose Wernicke-syndroom niet moet worden nagestreefd. Het beeld verloopt meestal zo atypisch dat de patiënt al dood is voordat de clinicus de gewenste zekerheid heeft. Onmiddellijke thiaminesuppletie dient plaats te vinden bij iedere patiënt die verdacht wordt van thiaminegebrek. Er moet ook veel meer aandacht uitgaan naar preventie, bijvoorbeeld door alle chronische alcoholisten standaard onderhoudsdoseringen van thiamine en de andere B-vitaminen te geven.

Literatuur

- Arts, N.J.M. (2004). Het syndroom van Korsakov, I. Ontstaan en geheugenstoornissen. *Patient Care Neuropsychiatrie en Gedragsneurologie*, 3, 2-9.
- Arts, N.J.M. (2006). Het syndroom van Korsakov. In J.E. Hovens & G.J. van der Ploeg (Red.), *De grote psychiatrie in klassieke teksten*. Utrecht: De Tijdstroom.
- Arts, N.J.M. (2009). *Het syndroom van Korsakov* (5e dr.). Rotterdam: Korsakov Kenniscentrum.
- Cook, C.C., Hallwood, P.M., & Thomson, A.D. (1998). B-vitamin deficiency and neuropsychiatric syndromes in alcohol misuse. *Alcohol and Alcoholism*, 33, 317-336.
- Harper, C.G., Giles, M., & Finlay-Jones, R. (1986). Clinical signs in the Wernicke-Korsakoff complex: A retrospective analysis of 131 cases diagnosed at necropsy. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 49, 341-345.
- Martin, P.R., & Singleton, C.K. (2003). The role of thiamine deficiency in alcoholic brain disease. *Alcohol Research and Health*, 27, 134-142.
- Mulholland, P.J. (2006). Susceptibility of the cerebellum to thiamine deficiency. *Cerebellum*, 5, 55-63.
- Pearce, J.M.S. (2007). Wernicke-Korsakoff encephalopathy. *European Neurology*, 59, 101-104.

- Sechi, G., & Serra A. (2007). Wernicke's encephalopathy: New clinical settings and recent advances in diagnosis and management. *Lancet Neurology*, 6, 442-455
- Singleton, C.K., & Martin, P.R. (2001). Molecular mechanisms of thiamine utilization. *Current Molecular Medicine*, 1, 197-207.
- Thomson, A.D., & Marshall, E.J. (2006). The natural history and pathophysiology of Wernicke's encephalopathy and Korsakoff's psychosis. *Alcohol and Alcoholism*, 41, 151-158.
- Torvik, A., Lindboe, C.F., & Rogde, S. (1982). Brain lesions in alcoholics. A neuro-pathological study with clinical correlations. *Journal of Neurological Sciences*, 56, 233-248.
- Victor, M., Adams, R.D., & Collins, G.H. (1989). *The Wernicke-Korsakoff-Syndrome and related neurologic disorders due to alcoholism and malnutrition* (2e dr.). Philadelphia: Davis.
- Zambelis, T., Karandreas, N., Tzavellas, E., Kokotis, P., & Liappas, J. (2005). Large and small fiber neuropathy in chronic alcohol-dependent subjects. *Journal of the Peripheral Nervous System*, 10, 375-381.